Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin,
Fachbereich 3, WE 15
Leitender Arzt: Prof. Dr. med. G. Kunkel

Untersuchungen über die Bedeutung eines Proteaseninhibitors für die Pathophysiologie des Heuschnupfens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael Roth
aus Berlin

1977

Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin,
Fachbereich 3, WE 15
Leitender Arzt: Prof.Dr.med. G. Kunkel

Untersuchungen über die Bedeutung eines Proteaseninhibitors für die Pathophysiologie des Heuschnupfens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael R o t h
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. G. Kunkel

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Thies

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8.11.1977

Untersuchungen über die Bedeutung eines Proteaseninhibitors für die Pathophysiologie des Heuschnupfens

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0071

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
2.	Die Funktion der Nasenschleimhaut und die Möglichkeiten zur unspezifischen Abwehr	2
3.	Bisher vorliegende Befunde über die Bedeutung von Proteaseninhibitoren unter besonderer Berücksichtigung des oberen und unteren Respirationstraktes	5
4.	Pollinosis	9
4.1	Definition	9
4.2	Pathophysiologie	9
4.3	Klinik	10
4.4	Antigene	11
4.5	Diagnostik	12
4.6	Therapie	13
5.	Material und Methoden	16
5.1	Patientengut	16
5.2	Allergologische Diagnostik	16
5.3	Untersuchungsgang	16
5.4	Bewertung der Schleimhautreaktionen	17
5.5	Inhibitorbestimmung, Photometrische Bestimmung und Proteinbestimmung	18
6.	Ergebnisse	20
6.1	Einteilung der Kollektive	20

Seite

6.2 Meßwerte 22

6.3 Zeichentest 28

6.4 Wilcoxon-Test 33

7. Diskussion 36

8. Zusammenfassung 39

9. Literaturverzeichnis 40

10. Lebenslauf 45

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit über das Verhalten von Proteaseninhibitoren bei Patienten mit saisonaler Rhinitis (Pollinosis) wurde durchgeführt, um möglicherweise einen weiteren verwertbaren Baustein in der Diagnostik allergischer Rhinopathien zu finden, der einen Beitrag zur frühzeitigen Erkennung, zur Beurteilung von Verlauf und/oder Schwere des Krankheitsbildes liefert. Die Beurteilung der genannten Teilaspekte beruht bis heute im wesentlichen auf Anamnese und Krankheitsverlauf, die Schwere der allergischen „Entzündung" richtet sich nach dem Arrangement der Symptome [WERNER, M. (31)] als Ausdruck des jeweiligen Sensibilitätsgrades. Die bisher vorliegenden immunologischen Daten sind zu wechselhaft, um hieraus die gewünschten Beurteilungskriterien abzuleiten. 1971 hat HOCHSTRASSER (9) erstmalig einen Proteaseninhibitor im Nasensekret gefunden und nachgewiesen, daß dessen Konzentrationsänderungen bei verschiedenen Rhinopathien Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Nasenschleimhaut zulassen. In der vorgelegten Arbeit soll geprüft werden, ob diese Befunde ebenso für allergische Rhinopathien zutreffen und somit auch Veränderungen in der unspezifischen Abwehr bei einem spezifisch immunologischen Krankheitsbild vorhanden sind. Damit wäre ein Brückenschlag zwischen den verschiedenen „Abwehrlinien" (first, second and third defence line [GÖTZ, H. (6)] möglich, der unter Umständen eine Aussage über Verlauf und Prognose gestatten würde.

2. Die Funktion der Nasenschleimhaut und die Möglichkeit zur unspezifischen Abwehr

Die Nasenschleimhaut verfügt über verschiedene Abwehrmöglichkeiten, die insbesondere für die auf sie ständig einwirkenden Inhalationsnoxen von großer Wichtigkeit sind. Der gesamte Nasenraum als auch die Nasennebenhöhlen (eine Ausnahme bildet die präturbinale Region und die Regio olphactoria) sind mit einem hochprismatischen Flimmerepithel, das den Ziliarapparat trägt, ausgekleidet. Die Zilien sind mit einem Basalkörperchen in der Epithelzelle verankert. Die Funktion der Zilien ist in dem ständigen Abtransport des von der Mukosa gebildeten Schleims und der darin abgefangenen inerten Partikel zu sehen [RHODIN, J., T. DALHAMN (26), SPÖNDLIN, H. (27)]. Die Zilien schlagen mit einer Frequenz von 160 bis 250 Schlägen/Min. Allerdings ist die Ziliarbewegung in verschiedenen Abschnitten der Nasenhauthöhle unterschiedlich schnell und wird durch exogene Irritationen wie Temperaturschwankungen und Feuchtigkeitsveränderungen beeinflußt. Ein mitbestimmender Faktor für die Ziliarbewegung ist der Feuchtigkeitsfilm, der physiologischerweise von der Mukosa selbst in Form des Nasenschleims gebildet wird. Ohne diesen Film kommen die Flimmerhaare schnell zum Stillstand. Wie experimentell nachgewiesen werden konnte, wird diese Schleimschicht unterschiedlich schnell, jedoch in jedem Fall zwischen 10 und 30 Minuten vollständig erneuert [URBAN, J. (29), HILDING, A. (8)]. Über seine Wichtigkeit für die Ziliarbewegung hinaus ist der Nasenschleim von großer Bedeutung für die in der Nase vorhandenen unspezifischen Abwehrmechanismen. Er enthält enzymatische Aktivitäten, insbesondere das bereits von FLEMING beschriebene Lysozym [FLEMING, A. (4)]. Dabei handelt es sich um ein Enzym, das in der Lage ist, Glykosidbindungen zu spalten, wie sie insbesondere in den Membranen von

Bakterien vorkommen. Darüber hinaus enthält er starke basische Eigenschaften und reagiert mit den sauren Gruppen grampositiver Bakterien und führt schließlich zur Agglutination. Über den gleichen Mechanismus ist auch der geringe antivirale Effekt zu deuten. Diese bakeriziden und antiviralen Eigenschaften des Nasenschleims reichen jedoch nicht aus, da Lysozym nur in der Lage ist, Mukopolysaccharide in Tri- und Tetrasaccharide zu spalten, die dann wiederum zu einer Hemmung von Lysozym führen würden, wenn nicht andere Enzyme wie N-Acetyl-Glukosidase, α-β-Galaktosidase, α-Fukosidase den weiteren Abbau der Zellwandkapselbaubestandteile von Bakterien übernehmen würden.

Über diese Mechanismen hinaus besitzt die Nasenschleimhaut eine hohe antiproteolytische Aktivität, die insbesondere bei infektiven Erkrankungen zur Entfaltung kommt. Hier werden die Proteasen, die aus Lympho- und Leukozyten freigesetzt werden, inaktiviert. Ohne die Hemmung der Proteasen würde es zur Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems kommen, schließlich zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen mit Permeabilitätserhöhung, Sekret und Ödem. Durch Proteaseninhibitoren wird dieser Prozeß weitgehend kontrolliert. Die proteolytische Aktivität ist auf das Vorhandensein eines niedermolekularen säurestabilen Proteaseinhibitors zurückzuführen [HOCHSTRASSER, K. et al. (9)]. Als weiterer unspezifischer Abwehrmechanismus der Nasenschleimhaut ist die Partikelresorption zu nennen, die mit Einschränkung letztlich die spezifische immunologische Antwort anbahnt. Für die Resorption ist die Partikelform, die Löslichkeit der Substanz und insbesondere das Molekulargewicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Resorption erfolgt in Form eines aktiven Transportmechanismus, allerdings ist auch, in sehr beschränktem Umfang, der Weg der Persorption möglich. Die durch die Resorption und Persorption aufgenommenen Partikel gelangen zunächst an die Lamina propria, ein Bereich, in dem die immunkompetenten Zellen lokalisiert sind.

Hier führt dann der unspezifische Abwehrmechanismus direkt über in die spezifischen immunologischen Abwehrvorgänge, indem je nach Noxe spezifische immunologische Reaktionen einsetzen [MÜNZEL, M. (20)]. Von den hier aufgezeigten Abwehrmechanismen ist für die vorgelegte Untersuchung die Bedeutung des säurestabilen Proteaseninhibitors bei allergischen Rhinopathien zu untersuchen.

3. Bisher vorliegende Befunde über die Bedeutung von Proteaseninhibitoren unter besonderer Berücksichtigung des oberen und unteren Respirationstraktes

Bis heute sind eine Reihe von Proteaseninhibitoren isoliert und ihre Struktur zum Teil aufgeklärt worden. Einige finden bereits eine breite therapeutische Verwendung oder lassen gute Ansätze für ihre spätere therapeutische Anwendung erkennen [HOCHSTRASSER, K. (10)]. Der bekannteste Vertreter eines Proteaseninhibitors, der bereits klinische Anwendung findet, ist das Trasylol®, das primär zur Behandlung akuter Pankreatitiden eingesetzt wurde und heute auch in der Behandlung des Schocks jeglicher Genese ein wichtiges Therapeutikum ist. Jedoch nicht nur in der Therapie, sondern auch in der Genese von Krankheitsbildern und in der Beurteilung des Funktionszustandes von Schleimhäuten (insbesondere des Respirationstraktes) sind die Proteaseninhibitoren von großer Bedeutung.

So kann ein Mangel an antitryptischen Fermenten auch die Ursache von Erkankungen sein. LAURELL und ERIKSSON (15) fanden 1963, daß der homozygot vererbte Mangel an α_1-Antitrypsin eine häufige Ursache für ein panlobuläres, primäres Lungenemphysem ist. HAAS (6) wies bei drei von 222 untersuchten Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz einen Mangel an α_1-Antitrypsin nach. Auf 10.000 Patienten mit Ateminsuffizienz kommen also immerhin 135 mit einem Mangelsyndrom. Betrachtet man nur die Fälle eines primären Emphysems, so erhöht sich das Verhältnis sogar auf 3:35.

Nach der Entdeckung und Isolierung eines polyvalenten Proteaseninhibitors im menschlichen Nasensekret [HOCHSTRASSER, K. et al. (9)], der für den Respirationstrakt spezifisch ist und mit keinem Proteaseninhibitor im Blut identisch ist, sind mehrere klinische Studien vorgelegt worden, die sich mit der physiologischen

und pathophysiologischen Rolle dieser Substanz befassen. Es handelt sich dabei um einen niedermolekularen, säurestabilen Hemmstoff mit einem Molekulargewicht von etwa 13.000. Dieser Inhibitor hemmt Trypsin, Chymotrypsin, Pronase sowie Leukozytenproteasen. Die Proteasen Plasmin, Bakterienproteasen und Kallikrein werden nicht gehemmt. Das Inhibitormolekül ist so gebaut, daß drei aktive spezifische Zentren vorhanden sind, die jeweils aus definierten Lysinresten bestehen. Die Hemmung erfolgt in der Form, daß entweder ein Mol Trypsin oder zwei Mol Chymotrypsin unter Inaktivierung gebunden werden. Nach vorheriger Absättigung mit Trypsin kann noch ein Mol Chymotrypsin gebunden werden, nach Absättigung mit Chymotrypsin ist die inhibitorische Wirkung gegen Trypsin blockiert. Als Bildungsort kann die Nasenschleimhaut selbst angesehen werden, wobei nachgewiesen wurde, daß der Inhibitorspiegel abhängig vom Funktionszustand der Schleimhaut ist [HOCHSTRASSER, K. et al. (9)].

Unter physiologischen Bedingungen findet man beim Nasengesunden einen durchschnittlichen Inhibitorspiegel von 17,1 mU/mg. sezerniertem Protein. (1 mU ist die Inhibitormenge, die die hydrolytische Wirkung von μg Trypsin aufhebt [REICHERT et al. (21)]. REICHERT und HOCHSTRASSER (22) untersuchten das Verhalten des Inhibitors im Nasensekret während des Ablaufs verschiedener entzündlicher Rhinopathien.

Dabei fanden sie bei akuten Nasen- und Nasennebenhöhleninfektionen einen steilen Abfall des Inhibitorgehalts auf 20% der Norm, der in den ersten Tagen bei 2–3 mU/mg lag. Bei chronischen Nasennebenhöhleninfektionen dagegen ist der Inhibitorgehalt um 55% erniedrigt. Die gefundenen Konzentrationen lagen bei 7 mU/mg. Der Inhibitorzerfall wird als Verbrauchsreaktion zwischen Inhibitor und Leukozytenproteasen aufgefaßt. Nach dem Abklingen der Entzündung kommt es zu einem Anstieg des Inhibitorgehalts

auf die Ausgangswerte, zum Teil auch mit überschießender Inhibitorproduktion, die dadurch erklärt wird, daß der Inhibitor nicht mehr durch Proteasen von zerfallenden Leukozyten abgebunden wird.

Ein ausgeprägter Mangel an Proteaseninhibitor wurde bei Ozaenakranken festgestellt [REICHERT, R., K. HOCHSTRASSER (23)]. Der Inhibitor ist weder in freier, noch in maskierter Form nachweisbar. Im Nasensekret dieser Patienten ist eine unterschiedlich hohe proteolytische Aktivität nachweisbar, die sich durch den im normalen Nasensekret vorhandenen Inhibitor hemmen läßt. Als Ursache kann die Verarmung an drüsigen Elementen, in denen der Inhibitor wahrscheinlich gebildet wird, angesehen werden. Die physiologische Funktion des Inhibitors liegt in seiner Eigenschaft, Leukozytenproteasen zu hemmen und so die Schleimhaut vor der proteolytischen Aktivität der Proteasen zu schützen [HOCHSTRASSER, K., R. REICHERT (11)]. Wie FRIMMER (5) nachweisen konnte, sind Leukozytenproteasen in der Lage, die Basalmembran der Schleimhaut zu zerstören. Fehlt z.B. der physiologische Schutz der Schleimhaut und die proteolytische Aktivität kann voll zur Entfaltung kommen, so kommt es zur Entwicklung der Schleimhautatrophie beim Ozaenakranken [REICHERT, R., K. HOCHSTRASSER (23)].

Ein anderes Beispiel für die Folgen eines Inhibitormangels war die Feststellung, daß der homozygot vererbte Mangel an α_1-Antitrypsin eine häufige Ursache für ein panlobuläres, primäres Lungenemphysem ist [LAURELL, C.B., S. ERIKSSON (15)]. α_1-Antitrypsin, α_1-Antichymotrypsin und α_2-Makroglobulin machen jedoch nicht die gesamte antiproteolytische Aktivität aus. HOCHSTRASSER (24, 12, 13) konnte nachweisen, daß im Bronchialsekret zwei nahe verwandte Inhibitoren mit gleicher Hemmcharakteristik wie im Nasensekret vorhanden sind. Auf diese säurestabi-

len Inhibitoren mit einem Molekulargewicht von ca. 13.000 und ca. 20.000 kommen 70% der antiproteolytischen Aktivität [REICHERT, R. et al. (25)], die restlichen 30% entfallen auf α_1-Antitrypsin. Die Bildung dieser Hemmstoffe ist eine aktive Leistung des Flimmerepithels. Die physiologische Funktion muß darin gesehen werden, die Bronchialschleimhaut vor Proteaseneinwirkung zu schützen. Das normale Bronchialsekret besitzt eine Aktivität von 18 mU/mg Protein und eine Erniedrigung scheint für die Pathogenese der Bronchitis von Bedeutung zu sein [HOCHSTRASSER, K. et al. (14)]. Bei entzündlich veränderten Sekreten waren 70% dieses Inhibitors maskiert durch Bindung an leukozytäre Proteasen [HOCHSTRASSER, K., R. REICHERT (12)]. Der Prozentanteil von maskiertem Inhibitor an der Gesamtmenge vorhandener Inhibitoren wurde deshalb als Maß für die Stärke der ablaufenden Entzündungsvorgänge gewertet [REICHERT, R. et al. (25)].

Auf Grund dieser mitgeteilten Befunde wird in der vorliegenden Arbeit die Proteaseninhibitorkonzentration an der „ruhenden" und an der durch Allergenprovokation irritierten Schleimhaut von Patienten mit Pollinosis verglichen. Ziel der Untersuchung ist festzustellen, ob beim allergisch-entzündlichen im Vergleich zum infektiv-entzündlichen Geschehen das gleiche Hemmstoffverhalten zu beobachten ist, und ob die Messung des Proteaseninhibitorgehalts im Nasensekret als diagnostischer Parameter bei der Pollinosis eine sinnvolle Ergänzung sein kann. Im einzelnen war hierbei zu prüfen, ob sich gesetzmäßige Konzentrationsänderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, Krankheitsdauer und Sensibilisierungsgrad ergeben.

4. Pollinosis

4.1 Definition

Pollinosis (Heuschnupfen, Rhinitis pollinosa, Heufieber) und Heuasthma gehören als Respirationsallergien zum überwiegend durch humorale Antikörper vermittelten Reaktionstyp I nach COOMBS und GELL. Betroffen sind überwiegend Patienten zwischen dem 8. und 30. Lebensjahr, zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr kann häufig Spontanremission einsetzen. Häufigkeitsangaben über die Morbiditätsraten schwanken zwischen 2 und 10% der Bevölkerung. Erbliche Disposition, d.h. Zugehörigkeit zu einer Familie, in der Krankheiten des „atopischen Formenkreises" (allergische Rhinitis und Conjunktivitis, Asthma bronchiale, Urticaria, Quincke-Ödem, Neurodermitis) aufgetreten sind, wirkt zweifellos krankheitsbegünstigend, aber auch Faktoren aus der individuellen Umgebung (Dauer und Intensität der Antigenexposition, bedingt durch Beruf und Wohnort) sind von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung einer Pollinosis.

4.2 Pathophysiologie

Charakteristisch für die Allergien ist, daß nicht der erstmalige Kontakt mit einem Antigen klinische Symptome auslöst, sondern daß zunächst eine immunologische Umstimmung (Sensibilisierung) im Organismus erfolgt und erst am Ende dieser klinisch stummen Sensibilisierungsphase bei erneutem Kontakt mit dem spezifischen Antigen eine spezifische Immunantwort (Antigen-Antikörper-Reaktion) stattfindet. Der Sensibilisierungsvorgang läuft nach den derzeitigen Vorstellungen vereinfacht etwa folgendermaßen ab: Einstrom von großmolekularen Substanzen (Pollen) auf inhalativem Weg führt insbesondere in den regionalen Lymphknoten zu einer Reaktion mit B-Lymphozyten im Sinne einer „Prägung", d.h. es entwickeln sich aus ihnen einerseits Plasmazellen, die spezifisch

gegen das „prägende" Antigen gerichtetes Immunglobulin E („Reagin") produzieren, andererseits immunkompetente kleine Lymphozyten, die als „memory cells" die Sensibilisierung über Monate und Jahre aufrecht erhalten. Das von den Plasmazellen sezernierte IgE lagert sich dank seiner cytophilen Eigenschaften insbesondere an Gewebsmastzellen und zirkulierende basophile Granulozyten, wobei das Fc-Fragment eine stabile Bindung mit der Zellmembran eingeht, während das freie Fab-Fragment den antigenspezifischen Teil des Antikörpers repräsentiert. Bei erneutem Antigeneinstrom kommt es im besonders mastzellreichen Gewebe der Respirationsschleimhäute zur Antigen-Antikörper-Reaktion, d.h. zur Bindung des Antigens an das antigenspezifische Fab-Fragment der mastzellgebundenen IgE-Antikörper. Diese erste „immunologische" Phase der allergischen Reaktion ist streng spezifisch, während die nun folgende „pharmakologische" Phase unspezifischer Natur, d.h. von der Art des Antigens unabhängig ist. Im Moment der Antigenbindung („bridging-Phänomen") erfolgt offenbar eine sterische Umwandlung der Antikörperstruktur, als deren Folge eine Depolarisation der Mastzellmembran, dann Einstrom von Calzium-Ionen, Umschichtung energiereicher Phosphate (Entstehung von cyclischem 3'5'-AMP und 5-AMP aus ATP bzw. cyclischem 3'5'-GMP und 5-GMP aus GTP) und schließlich Mastzelldegranulation mit Freisetzung von Mediatorsubstanzen (insbesondere Histamin, SRS-A) eintritt. Diese und andere mediatorähnliche Substanzen (Prostaglandine, PAF, ECF-A, evtl. Kinine) führen letztlich zu Schleimhautödem, Dyskrinie, Juckreiz, Bronchokonstriktion etc.

4.3 Klinik

Typische Symptome sind wäßriger Fließschnupfen, Niesattacken, Augen-, Ohren- und Gaumenjucken, z.T. auch beidseitige oder alternierende Blockade der Nasengänge. Sind auch die unteren Atemwege miteinbezogen (Heuasthma), treten zusätzlich anfallsweise Ruhedyspnoe, Giemen und (meist unproduktiver) Husten auf. Sel-

tener sind urticarielle Reaktionen, die nur bei massivem inhalativen Antigeneinstrom oder auch bei direktem Hautkontakt mit „Heufieberpflanzen" vorkommen. Ferner kann es zu einem Aufflammen von Neurodermitis („saisonale Dermatitis"), zu gastrointestinalen Beschwerden (Spasmen, Obstipationen, Diarrhoen), migräneartigen Kopfschmerzen und Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche und subfebrilen Temperaturen kommen.

4.4 Antigene

Verantwortlich für die Auslösung von Heuschnupfensymptomatik sind überwiegend die Pollen anemogamer, d.h. windbestäubender Pflanzen, während insektenbestäubte (entomogame) Pflanzen aufgrund der viel geringeren Pollenzahl nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Pollenkörner, deren Durchmesser in der Regel zwischen 5 und 70 μ liegt, beginnen im wäßrigen Milieu, also auch auf der Respirationsschleimhaut, zu quellen, platzen und entlassen ihre Inhaltsstoffe in die Umgebung. Aller Wahrscheinlichkeit nach sitzen die antigenen Fraktionen in der Intine des Pollens, eine Isolierung und Reindarstellung des oder der pflanzenspezifischen Antigene ist bisher jedoch noch nicht gelungen.

Als wichtigste Heufieberpflanzen sind die Gramineen anzusehen, insbesondere die Wiesengräser (Lolch, Honiggras, Wiesenschwingel, Wiesenrispengras, Knäulgras etc.) und Roggen. Von regionaler Bedeutung können evtl. auch Schilf, Weizen, Hafer und Gerste sein. Zahlreiche Baumpollen sind mögliche Ursachen für Heuschnupfen, insbesondere die Pollen von Birke, Erle, Haselnuß, Eiche, Buche, Ulme, Pappel, Weide, Linde, Ahorn, Robinie, Kastanie, Esche und Platane, ferner auch Kräuter (Beifuß, Wegerich, Brennessel, Glaskraut, Ampfer, Gänsefuß) und Blumenpollen (Löwenzahn, Goldrute, Aster, Chrysantheme, Dahlie). Möglicherweise wird auch der Ambrosia-Gruppe (Ragweed), die bisher überwiegend in Nordame-

rika auftrat, die aber zunehmend auch in Mitteleuropa vorkommt, zukünftig größere Bedeutung zukommen.

Die Schwere der Symptomatik ist, neben dem individuellen Sensibilisierungsgrad, abhängig vom Ausmaß der Antigenexposition, d.h. dem Pollengehalt der Luft. Die kritische Schwelle, d.h. diejenige Pollenkonzentration, die bei jedem Allergiker Symptome auslöst, wird für die Gräser-Gruppe mit 50 Gramineen-Pollen pro m^3 Luft angegeben. Ferner ist diagnostisch und therapeutisch zu berücksichtigen, daß auch Allergien gegen Schimmelpilzsporen zu „Heuschnupfen"-Symptomatik führen. Schimmelpilz-Monoallergien gehören zwar zu den Ausnahmen, Begleitallergien, d.h. Sensibilisierungen im Gefolge einer Pollenallergie, kommen dagegen relativ häufig vor, insbesondere gegen Schimmelpilze mit einer Hauptschwärmzeit von Juni bis Oktober (z.B. Alternaria, Botrytis, Cladosporium, Curvularia, Chaetomium, Fusarium, Helminthosporium, Aspergillus, Mucor, Penicillium, Pullularia, Rhizopus und Ustilago).

4.5 Diagnostik

Zunächst muß eine gezielte Anamnese Ausmaß und zeitliche Begrenzung der Beschwerden herausarbeiten. Anschließend werden im Hauttest (Prick- und/oder Intracutan-Technik) die wichtigen botanischen Gruppen in Mischextrakten durchgetestet. Die positiven Gruppenreaktionen müssen in einer zweiten Sitzung differenziert ausgetestet werden, um ein möglichst genaues individuelles Antigenmuster zu erhalten. Ergeben sich bei einem Vergleich zwischen den Hauttesten und den anamnestischen Angaben Diskrepanzen oder ist das Antigenspektrum so groß, daß für eine gezielte Immuntherapie nur die wichtigsten Allergene verwendet werden können, so ist eine Schleimhautprovokationstestung indiziert. Je nach apparativer Ausstattung, allergologischer Erfahrung und Manifestationsorgan, bieten sich hierzu Conjunktival-Test

(Einträufeln von Antigenlösung oder Einstäuben von Nativpollen in den Conjunktivalsack, Beurteilung der Schleimhautreizung und Bestimmung der Eosinophilie in der Tränenflüssigkeit), Nasal-Test (Einträufeln oder Einstäuben von Antigen in die Nasengänge, rhinoskopische Beurteilung, rhinomanometrische und -thermometrische Bewertung sowie Eosinophilenzählung im Nasensekret) oder bronchiale Provokation (Inhalation von Antigenlösung unter lungenfunktionsanalystischen Kontrollen) an. Für einige Pollen läßt sich durch radioimmunologische Verfahren (RAST) der Nachweis spezifischer IgE Antikörper im Blut führen, wegen der umstrittenen Aussagekraft und des unzulänglichen Antigenspektrums und der hohen Kosten ist diese Methode für praktische Zwecke nur bedingt brauchbar.

4.6 Therapie

Karenz ist bei ubiquitären Pollen (insbesondere Gramineen) kaum möglich und nur bei relativ kurzen Beschwerdezeiten durch entsprechende Wahl des Urlaubsortes durchführbar. Für die symptomatische Behandlung werden – je nach Schweregrad – einzeln oder kombiniert angewendet: Antihistaminika (systemisch), Dinatriumchromoglykat (conjunktival, nasal, bronchial), Corticosteroide (systemisch oder lokal an allen Manifestationsorganen, wobei der lokalen Behandlung der Vorrang zu geben ist).

Einzige kausale Therapie stellt die spezifische Hyposensibilisierung dar, deren Wirkungsmechanismus noch ungeklärt ist. Nach den heutigen Vorstellungen werden bei der spezifischen Desensibilisierung mehrere immunologische Reaktionsweisen induziert, so wird neben der Stimulierung von Gedächtniszellen der T-Population mit Freisetzung von Lymphokinen (MIF) nach Kontakt mit den Antigenen [MASSIE, F.S., R. WUTANASUPTA (18)], die zu einer Verringerung der IgE Produktion führen soll, auch eine Stimulierung der IgE Gedächtniszellen mit einem starken Anstieg

der IgE Produktion diskutiert, der dann schließlich zu einer Erschöpfung der IgE Gedächtniszellen führt [LICHTENSTEIN, L.M. et al. (17), de WECK, A.L. (30)]. Ferner wird von LICHTENSTEIN (11) ein Rückkoppelungsmechanismus zwischen Ig G Anstieg und Ig E Abfall im Serum während der Hyposensibilisierung angenommen. Zusätzlich wird die Stimulation von Ig G Gedächtniszellen mit Bildung von „blockierenden" Antikörpern schon seit langem angenommen [COOKE, R.A. et al (2)]. Höchstwahrscheinlich erfolgt der Ig G Anstieg sehr viel später als der von IgE, kann jedoch ein Vielfaches vom Ausgangswert erreichen [MELAM, H. et al (19)]. Außerdem wird die Bildung von Autoantikörpern gegen den Antigen-Antikörper-Komplex diskutiert, dabei könnte es sich um ein Anti-IgE der Klasse IgM handeln [ADO, A.D., A. POLNER (1), WILLIAMS, R.C. et al (32)]. Es wird außerdem eine Störung der Histaminfreisetzung für möglich gehalten [LEVY, D.A. et al (16)], die dadurch zustandekommen soll, daß das IgE nach Komplexbildung mit dem Antigen verformt wird und nach Koppelung an die Mastzelle kein Degranulierungssignal mehr abgeben kann.

Insgesamt weist die Vielzahl der vorliegenden Untersuchungen daraufhin, daß die spezifische Hyposensibilisierung einen sehr komplexen immunologischen Vorgang beinhaltet, der durchaus die Möglichkeit offen läßt, daß während der unterschiedlichen Zeit im Ablauf der spezifischen Hyposensibilisierung verschiedene Mechanismen Gültigkeit besitzen und somit das Ergebnis der Behandlung beeinflussen.

Für die Behandlung stehen wäßrige Extraktionen sowie „Semidepot"- (d.h. pyridin- bzw. tetrahydrofuranextrahierte, aluminiumpräzipitierte) und „Depot"-Extrakte (sog. „Tyrosin-Allergoide") zur Verfügung. Bei Kindern unter acht Jahren besteht zusätzlich die Möglichkeit einer oralen Hyposensibilisierung durch Einnahme von wäßrigen Pollenlösungen in kontinuierlich steigender Do-

sierung. Bei sorgfältiger Diagnosestellung und konsequenter Durchführung der Injektionen stellt die spezifische Hyposensibilisierung mit einer Erfolgsquote von 80 % die Therapie der Wahl bei Pollinosis dar.

5. Material und Methoden

5.1 Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 22 männlichen und 20 weiblichen Patienten mit nachgewiesener Pollenallergie außerhalb der individuellen Beschwerdezeit durchgeführt. In dieses Kollektiv wurden Patienten sowohl mit Rhinitis, als auch mit Rhinitis und Pollenasthma aufgenommen. Als Kontrollkollektiv wurden im gleichen Untersuchungszeitraum 20 gesunde Versuchspersonen mituntersucht.

5.2 Allergologische Diagnostik

Die Antigendifferenzierung an den Patienten erfolgte in üblicher Weise mit dem Prick- bzw. Intracutantest.*) [RUPPERT, V., W. RÜDIGER (27)].

5.3 Untersuchungsgang

Sowohl beim Pollinosis- als auch beim Kontrollkollektiv wurden jeweils drei Proben Nasensekret untersucht und verglichen. Die erste Probe wurde gewonnen, indem ein in physiologische NaCl-Lösung getränkter Baumwolltampon für 10 Minuten in den unteren Nasengang eingelegt wurde. Diese Probe von der unbeeinflußten Schleimhaut diente als Ausgangswert (A). Die zweite Probe wurde gewonnen, indem anschließend in das andere Nasenloch ein mit 0,05 ml physiologischer NaCl-Lösung getränkter Watteträger für fünf Minuten so eingebracht wurde, daß der schmale Teil des Watteköpfchens zwischen unterer Nasenmuschel und Nasenseptum zu liegen kam. Anschließend wurde auch in dieses Nasenloch ein in NaCl-Lösung getränkter Tampon für 10 Minuten ein-

---

*) Verwendet wurden Extrakte der Firma Allergopharma J. Ganzer KG.

gelegt. Diese Probe diente zur Bestimmung des Leerprovokationswertes (B). Nach 10-minütiger Pause wurde im kontralateralen Nasenloch eine Antigenprovokation durchgeführt, indem ein mit 0,05 ml unverdünntem Antigenextrakt*) getränkter Watteträger eingelegt wurde und bis zum Eintreten klinischer Symptomatik (Niesattacken bzw. Rhinorrhoe), längstens bis zu zwei Minuten im unteren Nasengang belassen wurde. Anschließend wurde wieder ein mit physiologischer NaCl-Lösung getränkter Tampon zur Sekretgewinnung für 10 Minuten in das antigenexponierte Nasenloch eingelegt. Das Eluat dieses dritten Tampons diente zur Bestimmung des Provokationswertes (C).

5.4 Bewertung der allergischen Schleimhautreaktion

Als Kriterien zur Bewertung des Provokationstestausfalls wurden herangezogen:

a) Das Ausmaß der Rhinorrhoe:
- Ø : keine Hypersekretion im Vergleich zur Kontrollprovokation mit physiologischer NaCl-Lösung
- (+): deutliche Hypersekretion
- \+ : starke Hypersekretion (Sekret läuft aus der Nase bei aufrechter Kopfhaltung)

b) Der Grad der Irritation:
- Ø : kein subjektiver Unterschied zur Kontrollprovokation
- (+): Juckreiz
- \+ : Niesattacke

c) Die Stärke des Oedems:
- Ø : kein subjektiver und rhinoskopisch objektivierbarer Unterschied zur Kontrollprovokation

---

*) Industriell hergestellte Provokationslösungen aus Gras- bzw. Birkenpollen von der Firma Allergopharma J. Ganzer KG

(+): subjektive Beeinträchtigung der Nasenatmung, objektive Schleimhautschwellung

\+ : subjektiv und objektiv völlige Blockierung des betroffenen Nasengangs

5.5 Inhibitorbestimmung

Das Prinzip der Methode beruht auf der Hemmbarkeit der trypsinbedingten Spaltung von N^{α}-benzoyl-arginin-p-anilid (BAPA) durch proteaseninhibitorhaltiges Nasensekret. Entsprechend der von REICHERT und HOCHSTRASSER (21, 22) angegebenen Methode wurde die Inhibitorkonzentration aus den Extinktionsänderungen im Vergleich zum Trypsinleerwert (Ansatz ohne Inhibitor) berechnet. Definitionsgemäß wird diejenige Inhibitormenge, die die hydrolytische Wirkung von 1 µg Trypsin hemmt, als eine Inhibitormillieinheit (1 mU) bezeichnet [REICHERT, R., K. HOCHSTRASSER (22)]. Die in den Tabellen aufgeführten Inhibitorspiegel sind in Inhibitormillieinheiten pro mg Eluatprotein (mU/mg) angegeben.

Photometrische Bestimmung:
In Küvetten (d = 1 cm) werden 10 µg DPCK-behandeltes Trypsin (Fa. Merck) – gelöst in 0,2 ml 0,0025 n HCl – mit 0,2 ml zentrifugiertem Nasensekret und 1,6 ml Triäthanolamin zwei Minuten bei 25° C vorinkubiert, und zur Bestimmung des Trypsinleerwerts wird die Extinktion am Eppendorf Photometer gemessen. Dann wird 1 ml Substrat BAPA hinzugegeben und über fünf Minuten wird die Extinktionsabnahme pro Minute bei 405 nm bestimmt. Die Ansätze wurden zweifach ausgeführt und der Mittelwert zur Inhibitorbestimmung herangezogen.

Proteinbestimmung:
0,05 ml Nasensekret werden mit 1 ml 2,5 n NaOH 60 Minuten im

kochenden Wasserbad hydrolysiert. Anschließend werden 1 ml 30%-ige Essigsäure und 2 ml Ninhydrin-Reagenz (= 8 g Ninhydrin in 200 ml 4 n Na-acetatpuffer: pH = 5,5: 50 mg $SnCl_2$) hinzugegeben. Nach weiteren 30 Minuten werden 5 ml Propanol und Aqua dest. im Mischungsverhältnis von 1:1 hinzugefügt. Die Extinktion wird bei 578 nm gemessen.

6. Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob hinsichtlich der Proteasenkonzentration bei den Patienten mit Pollinosis Unterschiede zu den nasengesunden Probanden vorhanden sind und ob innerhalb der Patientenkollektive geordnet nach verschiedenen Gesichtspunkten, sowie vor und nach Provokation, unterschiedliche Reaktionsweisen zu beobachten sind.

Für die statistische Auswertung wurden die Versuchspersonen wie folgt in Gruppen unterteilt:
Das Kontrollkollektiv und die Patienten wurden in Männer und Frauen geteilt. Darüber hinaus wurde das Patientenkollektiv nach verschiedenen Gesichtspunkten untergliedert, um Unterschiede im Bezug auf Lebensalter (10–20 Jahre, 21–30 Jahre, über 30 Jahre), Krankheitsdauer (1/2–4 Jahre, 5–10 Jahre, über 10 Jahre), Ausfall des Provokations-Tests (schwach positiv, stark positiv) und nach der Stärke von Rhinorrhoe, Irritation und Oedem aufzuzeigen. Außerdem wurden die Patienten mit Rhinitis, sowie mit Rhinitis und Asthma getrennt betrachtet.

Dabei ergaben sich folgende Kollektive:

1) Kontrollkollektiv
   a) Männliches Kontrollkollektiv
   b) Weibliches Kontrollkollektiv
2) Patienten
   a) Männliche Patienten
   b) Weibliche Patienten
3) Lebensalter
   a) Lebensalter: 10–20 Jahre
   b) Lebensalter: 21–30 Jahre
   c) Lebensalter: über 30 Jahre

4) Krankheitsdauer
   a) Krankheitsdauer: 1/2– 4 Jahre
   b) Krankheitsdauer: 5–10 Jahre
   c) Krankheitsdauer: über 10 Jahre
5) Klinische Symptome
   a) Rhinitis und Asthma
   b) Rhinitis
6) Ausfall der Provokationsreaktionen
   a) Provokations-Test: schwach positiv
   b) Provokations-Test: stark positiv
   c) Rhinorrhoe: schwach
   d) Rhinorrhoe: stark
   e) Irritation: schwach
   f) Irritation: stark
   g) Oedem: schwach
   h) Oedem: stark

Definition von A, B und C
A : Kontrollausgangswert
B : Provokation mit physiologischer NaCl-Lösung
C : Provokation mit spezifischem Antigen

In den folgenden Tabellen sind für die so definierten Gruppen die Ergebnisse für A, B und C in der Weise aufgeführt, daß für jede Gruppe das Minimum, das Maximum, der Medianwert (Zentralwert) und der 80%-Bereich angegeben sind. Die Angabe der Werte erfolgt in mU/mg.

Tabelle 1

		A	B	C
Kontroll-				
kollektiv	Min	2,5	5,4	6,1
	Max	32,7	39,4	36,4
	Med	14,7	12,4	19,0
n=20	80%	5,2–23,7	8,5–27,5	9,9–28,5
Männliches	Min	5,1	5,4	10,8
Kontroll-	Max	32,7	28,5	29,1
kollektiv	Med	16,0	18,2	19,5
n=8	80%	10,3–30,2	8,6–25,1	11,6–28,5
Weibliches	Min	2,5	8,1	6,1
Kontroll-	Max	23,7	39,4	36,4
kollektiv	Med	13,2	11,7	17,2
n=12	80%	5,2–23,7	8,5–27,5	7,1–27,8
Patienten	Min	1,2	0	1,0
	Max	29,3	40,0	33,3
	Med	12,9	14,5	14,3
n=42	80%	4,4–23,1	7,2–27,3	5,7–25,9
Männliche	Min	1,2	0	1,0
Patienten	Max	29,3	40,8	25,9
	Med	11,9	14,0	13,6
n=22	80%	3,5–23,9	8,9–27,3	2,9–20,0
Weibliche	Min	2,7	2,5	4,9
Patienten	Max	26,4	30,5	33,3
	Med	13,8	15,9	16,5
n=20	80%	7,3–22,3	7,2–27,0	11,1–28,6

Tabelle 2

		A	B	C
Lebensalter:	Min	6,6	2,5	2,9
10–2- Jahre	Max	19,5	23,9	28,5
	Med	11,9	10,7	7,7
n=7	80%	7,3–17,5	10,0–20,4	4,9–18,7
Lebensalter:	Min	2,6	0	1,0
21–30 Jahre	Max	29,3	30,5	33,3
	Med	16,1	17,6	15,7
n=16	80%	10,0–23,9	12,1–27,3	11,6–21,6
Lebensalter:	Min	1,2	2,6	1,4
über 30 Jahre	Max	27,1	40,8	31,6
	Med	10,9	13,9	14,2
n=19	80%	3,5–22,3	7,2–22,7	6,0–19,1

Tabelle 3

		A	B	C
Krankheits-	Min	2,7	2,5	6,0
dauer:	Max	29,3	27,3	33,3
1/2–4 Jahre	Med	13,8	14,3	12,6
n=16	80%	7,3–19,5	7,2–23,9	10,4–28,5
Krankheits-	Min	1,2	0	1,4
dauer:	Max	27,1	40,8	31,6
5–10 Jahre	Med	14,5	17,6	14,6
n=18	80%	7,6–22,3	10,5–27,8	4,9–20,7
Krankheits-	Min	2,6	8,9	1,0
dauer:	Max	23,0	32,2	20,0
über 10 Jahre	Med	7,0	15,9	15,1
n=8	80%	3,5–20,4	10,2–21,1	5,7–19,1

Tabelle 4

		A	B	C
Rhinitis und	Min	4,6	8,9	12,3
Asthma	Max	19,1	30,5	31,6
	Med	15,3	17,2	15,3
n=5	80%	11,9–17,2	14,2–18,1	14,4–20,7
Rhinitis	Min	1,2	0	1,0
	Max	29,3	40,8	33,3
	Med	11,9	13,9	13,5
n=37	80%	4,4–23,1	7,2–27,0	5,7–21,6

Tabelle 5

		A	B	C
Provokations-	Min	4,4	0	11,1
Test:	Max	27,1	40,8	28,6
schwach posi-	Med	10,8	14,0	15,5
tiv				
n=12	80%	4,6–22,3	2,5–27,8	12,5–28,5
Provokations-	Min	1,2	2,6	1,0
Test:	Max	29,3	32,2	33,3
stark positiv	Med	14,5	15,9	12,3
n=30	80%	3,5–23,1	10,2–23,9	4,9–20,7

Tabelle 6

		A	B	C
Rhinorrhoe:	Min	2,6	2,5	1,0
schwach	Max	27,1	40,8	28,6
	Med	11,0	16,1	15,5
n=12	80%	3,5–22,3	4,4–27,8	5,7–28,5
Rhinorrhoe:	Min	1,2	0	1,4
stark	Max	29,3	32,2	33,3
	Med	14,2	14,3	13,3
n=30	80%	6,6–23,1	8,9–23,9	6,0–20,7
Irritation:	Min	4,4	0	11,1
schwach	Max	27,1	40,8	31,6
	Med	11,2	14,2	15,7
n=13	80%	5,4–22,3	2,5–27,8	11,6–28,6
Irritation:	Min	1,2	2,6	1,0
stark	Max	29,3	32,2	33,3
	Med	14,5	17,0	12,6
n=29	80%	3,5–23,1	10,2–23,9	4,9–20,0
Oedem:	Min	2,7	0	10,4
schwach	Max	26,4	27,8	28,5
	Med	10,9	13,7	14,9
n=13	80%	4,6–22,3	2,5–22,7	11,1–19,1
Oedem:	Min	1,2	2,6	1,0
stark	Max	29,3	40,8	31,6
	Med	14,2	17,4	12,4
n=28	80%	4,4–23,1	10,0–27,3	4,9–21,6

Zunächst wurde in allen Gruppen und Untergruppen untersucht, ob die Normalpersonen bzw. Patienten eine unterschiedliche Reaktion auf die Leerprovokation (Ausgangswert A), auf die Kontrollprovokation mit physiologischer NaCl-Lösung (B) und auf die Provokation mit dem spezifischen Antigen (C) aufwiesen. Die Auswertung [DOCUMENTA GEIGY (3)] erfolgte mit dem Zeichentest, in dem für jede Normalperson bzw. Patienten die Differenz der Inhibitoraktivitäten zwischen den einzelnen Untersuchungen berechnet wurde, d.h. A ↔ B, A ↔ C und B ↔ C. Je nachdem, welche Tendenzen diese Untersuchungsreihen aufwiesen, konnten (gestützt auf die statistischen Tafeln), soweit vorhanden, unterschiedliche Reaktionsweisen gesichert werden.

In den folgenden Tabellen sind eventuelle Unterschiede vermerkt, die angegebene Prozentzahl drückt die Irrtumswahrscheinlichkeit aus.

	A ↔ B	A ↔ C	B ↔ C
Kontrollkollektiv	–	A < C 5 %	–
Männliches Kontrollkollektiv	–	–	–
Weibliches Kontrollkollektiv	–	A < C 5 %	–

	A ↔ B	A ↔ C	B ↔ C
Patienten	A < B 1%	–	B > C 1%
Männliche Patienten	A < B 5%	–	B > C 5%
Weibliche Patienten	–	–	–

	A ↔ B	A ↔ C	B ↔ C
Lebensalter: 10–20 Jahre	–	–	–
Lebensalter: 21–30 Jahre	–	–	–
Lebensalter: über 30 Jahre	A < B 1%	–	–

	A ↔ B	A ↔ C	B ↔ C
Krankheitsdauer: 1/2–4 Jahre	–	–	–
Krankheitsdauer: 5–10 Jahre	A < B 5%	–	–
Krankheitsdauer: über 10 Jahre	A < B 1%	–	–

	A ⇔ B	A ⇔ C	B ⇔ C
Rhinitis und Astma	–	–	–
Rhinitis	A < B 1%	–	B > C 1%

	A ⇔ B	A ⇔ C	B ⇔ C
Provokations-Test: schwach positiv	A < B 5%	–	–
Provokations-Test: stark positiv	A < B 5%	–	B > C 1%
Rhinorrhoe: schwach	A < B 1%	–	–
Rhinorrhoe: stark	–	–	B > C 5%
Irritation: schwach	A < B 5%	A < C 1%	–
Irritation: stark	–	–	B > C 1%
Oedem: schwach	–	–	–
Oedem: stark	A < B 1%	–	B > C 1%

Folgende Vergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test [DOCUMENTA GEIGY (3)] für zwei Stichproben durchgeführt. Zuerst wurde das Patientenkollektiv mit dem Kontrollkollektiv verglichen, es wurden jeweils Männer und Frauen für sich und auch gemeinsam der jeweils anderen Gruppe gegenüber gestellt. Weiterhin wurde das Kontrollkollektiv mit den Patientenuntergruppen gemäß der oben genannten Einteilung verglichen. Es wurden auch die Patientenuntergruppen untereinander verglichen. Eventuelle Unterschiede wurden als signifikant angesehen, wenn bei zweiseitiger Fragestellung die Irrtumswahrscheinlichkeit $< 10\%$ war. Einen Überblick über die Ergebnisse der Signifikanzberechnung zeigen die folgenden Tabellen

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Patienten	–	–	–
1. Männl. Kontrollkollektiv 2. Männl. Patienten	–	–	1 > 2 10%
1. Weibl. Kontrollkollektiv 2. Weibl. Patienten	–	–	–

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Lebensalter: 10–20 Jahre	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Lebensalter: 21–30 Jahre	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Lebensalter: über 30 Jahre	–	–	–

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Krankheitsdauer: 1/2–4 Jahre	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Krankheitsdauer: 5–10 Jahre	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Krankheitsdauer: über 10 Jahre	–	–	–

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Rhinitis und Asthma	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Rhinitis	–	–	–

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Provokations-Test: schwach pos.	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Provokations-Test: stark pos.	–	–	1 > 2 10%
1. Kontrollkollektiv 2. Rhinorrhoe: schwach	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Rhinorrhoe: stark	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Irritation: schwach	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Irritation: stark	–	–	1 > 2 10%

	A	B	C
1. Kontrollkollektiv 2. Oedem: schwach	–	–	–
1. Kontrollkollektiv 2. Oedem: stark	–	–	–

	A	B	C
1. Männl. Patienten 2. Weibl. Patienten	–	–	–

	A	B	C
1. Lebensalter: 10–20 Jahre 2. Lebensalter: 21–30 Jahre	–	1 < 2 10%	–
1. Lebensalter: 21–30 Jahre 2. Lebensalter: über 30 Jahre	1 > 2 5%	–	–
1. Lebensalter: 10–20 Jahre 2. Lebensalter: über 30 Jahre	–	–	–

	A	B	C
1. Krankheitsdauer: 1/2–4 Jahre 2. Krankheitsdauer: 5–10 Jahre	–	–	–
1. Krankheitsdauer: 5–10 Jahre 2. Krankheitsdauer: über 10 Jahre	–	–	–
1. Krankheitsdauer: 1/2–4 Jahre 2. Krankheitsdauer: über 10 Jahre	–	–	–

	A	B	C
1. Rhinitis und Asthma 2. Rhinitis	–	–	–

	A	B	C
1. Provokations-Test: schwach pos. 2. Provokations-Test: stark pos.	–	–	1 > 2 10%
1. Rhinorrhoe: schwach 2. Rhinorrhoe: stark	–	–	–
1. Irritation: schwach 2. Irritation: stark	–	–	1 > 2 5%
1. Oedem: schwach 2. Oedem: stark	–	–	–

Sieben von 93 Wilcoxon-Tests fallen signifikant aus. Da wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% zugelassen haben, sind allein durch Zufall bereits 10%, also neun signifikante Ergebnisse zu erwarten. Den tatsächlich gewonnenen sieben signifikanten Ergebnissen ist daher aus statistischer Sicht keine besondere Bedeutung zuzumessen.

7. Diskussion

Wie die Untersuchungen von HOCHSTRASSER et al. (22) ergeben haben, findet man bei verschiedenen Rhinopathien eine Verminderung der Inhibitorkonzentration im Nasensekret trotz vermutlich erhöhter Produktion. Der erniedrigt gefundene Inhibitorkonzentrationsspiegel wird dadurch erklärt, daß es durch die anfallenden Leukozytenproteasen zu einem vergrößerten Verbrauch von Proteaseninhibitoren kommt, da es die physiologische Aufgabe der Inhibitoren ist, die Schleimhaut vor schädigenden Proteasen zu schützen. Dabei ist die Inhibitorproduktionskapazität selbst vom Zustand der Schleimhaut abhängig, wie es z.B. für die Ozaena mit ihrer kaum nachweisbaren Inhibitorproduktion [REICHERT, R., K. HOCHSTRASSER (23)] nachgewiesen wurde.

Bei den vorgelegten Untersuchungsergebnissen fand sich eine sehr große Streubreite der Inhibitorwerte. Der A-Wert bewegte sich im 80%-Bereich von 3,5 bis 30,2 mU/mg. Diese unterschiedlich hohen Ruhewerte ließen sich aber nicht eindeutig einer der vorher definierten Gruppen zuordnen, und auch bei der vergleichenden Betrachtung nach Lebensalter, Krankheitsdauer etc. konnte zwischen A, B und C keine statistisch gesicherte Veränderung des Inhibitorspiegels festgestellt werden. Auch vor und nach Provokation fand sich keine gesicherte Veränderung. Dieses unterstützt die Annahme, daß bei der allergischen Schleimhautreaktion der auslösende Faktor für die Inhibitorproduktion fehlt; d.h. daß kein adäquater Reiz vorhanden ist, wie z.B. Bakterienproteasen oder Leukozytenproteasen bei infektiven Prozessen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, daß es sich bei der Schleimhaut des Pollinotikers außerhalb der Saison um eine „ruhende", aber nicht um eine gesunde bzw. normal reagierende Schleimhaut handelt, und daß die Schleimhaut grundsätzlich anders reagiert. Bei den

bakteriellen Rhinitiden trifft die bakterielle „Provokation" auf eine gesunde Schleimhaut, während die Pollenprovokation auf eine „ruhende", aber sensibilisierte Schleimhaut trifft, die gerichtet reagiert. Die Reizbeantwortung erfolgt spezifisch auf den allergischen Reiz, wobei es nicht zu einer zusätzlichen Freisetzung von Proteaseninhibitoren kommt.

Eine Zuordnung der erhobenen Ergebnisse unter den genannten anamnestischen und klinischen Gesichtspunkten ist nicht möglich. Im Vergleich zu den von HOCHSTRASSER, REICHERT et al. mitgeteilten Befunden läßt sich jedoch feststellen, daß offenbar zwischen infektiv-entzündlichen Prozessen mit erhöhter Produktion von Inhibitoren und Schutzbedürftigkeit der Schleimhaut und allergisch-entzündlichen Prozessen, die diese Schutzfunktion nicht benötigen, differenziert werden kann. Auftrund der mitgeteilten Untersuchungsergebnisse ist anzunehmen, daß die auf antigene Substanzen sensibilisierte Schleimhaut versucht,über andere Reizantworten, wahrscheinlich ECF-A, mit dem spezifischen Reiz, der durch die Antigen-Antikörperreaktion eingeleitet und mit der Mediatorfreisetzung seinen Abschluß findet, fertig zu werden. Da bei diesem Vorgang – soweit bisher bekannt – Proteasen nicht beteiligt sind, bedarf die Schleimhaut auch nicht des Schutzes von Proteaseninhibitoren. Bei Übergangsformen mit bakteriellen Komplikationen, die jedoch überwiegend bei der ganzjährig allergischen Rhinitis (meist durch ganzjährig intramurale Allergene hervorgerufen) klinisch in Erscheinung tritt (ähnlich wie beim gemischtförmig allergisch-infektiven Asthma bronchiale), wird dieser unspezifische Abwehrmechanismus über Proteaseninhibitoren an Bedeutung gewinnen.

Es scheint sich also zu bestätigen, daß es sich bei der spezifisch sensibilisierten Schleimhaut des Patienten mit Pollinosis – wie bei dem allergischen Asthma bronchiale schon bewiesen ist – nur

um eine temporäre Funktionsänderung handelt, die voll reversibel ist und ohne Schädigung des Systems und ohne Hinterlassen von Veränderungen der Schleimhautstrukturen abklingt.

Ein Schutz gegenüber der Lyse, die von Bakterienproteasen und Leukozytenproteasen ausgeht, ist folglich zum Zeitpunkt des Ablaufs der Antigen-Antikörperreaktion bei der Pollinosis nicht notwendig. Dieses unspezifische Abwehrsystem wird also offensichtlich während der spezifischen immunologischen Reaktion nicht tangiert.

Eine andere mögliche Ursache für die gefundenen Ergebnisse könnte in der Versuchsanordnung selbst liegen. Es ist fraglich, ob die Beobachtungszeit zwischen Provokation und Sekretentnahme ausreichend war, um den Inhibitorgehalt richtig zu erfassen. Denn die Veränderung des Inhibitorspiegels muß nicht unbedingt parallel zu dem klinischen Erscheinungsbild der Sofortreaktion verlaufen. Dieser Aspekt bleibt zu überprüfen, jedoch ist anzunehmen, daß die unspezifische Abwehr bei spezifisch allergischem Reiz keine signifikante Rolle spielt. Dies wird auch durch die vorhandenen histologischen Befunde wahrscheinlich gemacht. Eine Indikation in der Klinik zur Bewertung von Diagnose, Verlauf, Prognose und Schwere des Krankheitsbildes bei allergischen Rhinopathien stellt die Bestimmung des Proteaseninhibitorgehaltes im Nasensekret jedenfalls nicht dar. Lediglich zur Differenzierung bei Zweifelsfällen (allergisch – nicht allergisch) könnte die Bestimmung von Nutzen sein.

8. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Studie sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit bekannter Pollenallergie eine Veränderung des Proteaseninhibitorspiegels im Nasensekret nach Provokation der Schleimhaut mit physiologischer NaCl-Lösung und Pollenextrakt erfolgt. Zur Kontrolle wurden gesunde Versuchspersonen mituntersucht. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Veränderungen. Sie stehen dabei im Gegensatz zu den in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse bei Patienten mit Rhinopathien infektiver Genese und Infektionen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Dies legt den Schluß nahe, daß die Schutzfunktion des Inhibitors, der physiologisch die Schleimhaut vor Proteaseneinwirkung schützt, im Rahmen der allergischen Sofortreaktion nicht benötigt wird und somit zwischen infekt-entzündlichem Geschehen und allergisch-entzündlichem Geschehen ein deutlicher funktioneller Unterschied besteht. Die Reizantwort der sensibilisierten Schleimhaut auf die spezifische Antigenexposition wird auch spezifisch, wahrscheinlich über ECF-A, gegeben, ohne daß dabei unspezifische Mechanismen – wie bis heute erkennbar – eine Rolle spielen.

9. Literaturverzeichnis

1. ADO, A.D. und A. POLNER (1968):
Antibodies against immune complexes of pollen allergens.
Ann. Allergy **26**, 395

2. COOKE, R.A., BARNARD, J., HEBALD, S. und A. STULL (1935):
Mechanism of protection produced in hay-fever patients by the injection of pollen extract.
J. Allergology **6**, 593

3. DOCUMENTA GEIGY (1960):
Wissenschaftliche Tabellen
J.R. Geigy A.G. Basel

4. FLEMING, A. (1929):
Bacteriolytic ferment found normally in tissue secretion.
Lancet I, 217

5. FRIMMER, M. (1971):
Biochemie und Pathophysiologie von Entzündungsmediatoren.
Int.Z.Klin.Pharm., Ther. u. Toxikol. **2**, 144–151

6. GÖTZ, H. (1975):
Bedeutung der Immunologie im Bereich der Atemwege.
Atemwegs- und Lungenkrankheiten **2**, 69–80

7. HAAS, C. (1974):
Frühes Lungenemphysem und α_1-Antitrypsinmangel.
Münch.Med.Wschr. **116**, 13, 173–176

8. HILDING, A. (1932):
Physiology of drainage of nasal mucosa.
Arch.**Oto** Laryngol. **15**, 92

9. HOCHSTRASSER, K., HAENDLE, H., REICHERT, R. und E. WERLE (1971):
Über Vorkommen und Eigenschaften eines Proteaseninhibitors in menschlichem Nasensekret.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chemie, Bd. 352

10. HOCHSTRASSER, K. (1973):
Bronchitis: Neues Therapieprinzip.
Ärztl. Praxis, Nr. 36

11. HOCHSTRASSER, K. und R. REICHERT (1972):
Hemmbarkeit proteolytischer Enzyme in pathologischen Nasensekreten und Leukozytenproteasen durch den natürlichen Proteaseninhibitor des Nasensekrets.
Z.klin. Chemie u. klin. Biochemie **3**, 104–105

12. HOCHSTRASSER, K. und R. REICHERT (1972):
Isolierung und Charakterisierung eines Proteaseninhibitors aus menschlichem Bronchialsekret.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chemie **352**, 221–226

13. HOCHSTRASSER, K. und R. REICHERT (1973):
Detection and Isolation of a second Acid Stable Proteinase Inhibitor from Human Bronchial Mucus.
Z. Physiol. Chemie **354**

14. HOCHSTRASSER, K., HOCHGESAND, K. und B. RASCHE (1974):
Zur Frage der gleichzeitig vorhandenen proteolytischen und antiproteolytischen Aktivität bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Respiration **31**, 343–349

15. LAURELL, C.B. und S. ERIKSON (1963):
The electrophoretic α_1-globulin pattern of serum in α_1-antitrypsin deficiency.
Scan.J.clin.Lab.Invest. **15**, 132

16. LEVY, D.A. LICHTENSTEIN, L.M., GOLDSTEIN, E.O. und K. ISHIZAKA (1971):
Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollenallergy.
J. clin. Invest. **50**, 360

17. LICHTENSTEIN, L.M., NORMAN, P.S., WINKENWERDER, W.L. und G.A. OSLER (1966):
In vitro studies of human ragweed allergology: changes in cellulare and humoral activity associated with specific desensitization.
J. clin. Invest. **45**, 1126

18. MASSIE, F.S. und R. WUTANASUPTA (1972):
Detection of delayed hypersensitivity in ragweed pollinosis by an in vitro method.
Ann. Allergy **30**, 676

19. MELAM, H., PRUZANSKY, J., RATTERSON, R. und R. SINGER (1971):
Clinical and immunological studies of ragweed immunotherapy.
J. Allergy **47**, 269

20. MÜNZEL, M. (1975):
Die unspezifischen Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut.
Therapiewoche **45**, 59

21. REICHERT, R., HOCHSTRASSER, K. und E. WERLE (1971):
Der Proteaseninhibitorspiegel im menschlichen Nasensekret unter physiologischen und patho-physiologischen Bedingungen.
Klin. Wschr. **49**, 1234–1236

22. REICHERT, R. und K. HOCHSTRASSER (1972):
Veränderungen des Proteaseninhibitorspiegels im menschlichen Nasensekret in Verlauf verschiedener Rhinopathien.
Z. Laryng. Rhinol. **51**, 73–80

23. REICHERT, R. und K. HOCHSTRASSER (1972):
Proteaseninhibitormangel im Nasensekret des Ozaenakranken.
Arch.Klin.exp.Ohr-Nas.-Kehlk.-Heilk. **201**, 11–16

24. REICHERT, R., HOCHSTRASSER, K. und E. WERLE (1972):
Nachweis eines niedermolekularen Proteaseninhibitors im menschlichen Bronchialsekret.
Z. Laryng. Rhinol. **51**, 190–193

25. REICHERT, R., HOCHSTRASSER, K. und G. CONRADI (1972):
Untersuchungen zur Proteasenhemmkapazität des menschlichen Bronchialsekrets.
Pulmologie **147**, 13–20

26. RHODIN, J. und T. DALHAMN (1956):
Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa.
Z. Zellforschung **44**, 345

27. RUPPERT, V. und W. RÜDIGER (1971):
Rhinitisfibel
Schwarzeck Verlag, München

28. SPÖNDLIN, H. (1959):
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am respiratorischen Epithel der oberen Luftwege.
Prac. Oto. Rhino. Laryngol. **21**, 484

29. URBAN, J. (1967):
Die Wirkung des Histamins auf den Sekrettransport der menschlichen Nase.
Arch. Oto. Laryngol. **15**, 92

30. de WECK, A.L. (1970):
Neuere klinische und experimentelle Modelle der Desensibilisierung.
Allergie und Immunitätsforschung III p. 197
F.K. Schattauer, Stuttgart 1970

31. WERNER, M. (1967):
Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten. HANSEN, K. und M. WERNER
Lehrbuch der klinischen Allergie, Seite 485
G. Thieme Verlag, Stuttgart

32. WILLIAMS, R.C., GRIFFITHS, J.D., EMMONS, J.D. und R.C. FIELD (1972):
Naturally occuring human antiglobulins with specifity for IgE.
J. clin. Invest. **51**, 955

10. Lebenslauf

Michael Oliver Roth, geboren am 3. April 1949 in Berlin-Hermsdorf als Sohn des Kaufmanns Arno Roth und seiner Ehefrau Jean Doris Roth. Nach dem Besuch der Grundschule 1961 Übergang auf die Walther-Rathenau-Schule in Berlin-Wilmersdorf, Reifeprüfung auf dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig dieses Gymnasiums im Frühjahr 1968.

Im Sommersemester 1968 Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität, dort Vorphysikum im Wintersemester 1968/69 und Physikum im Sommersemester 1971. Während des klinischen Studiums zwei Monate Famulatur in Berlin und am King's College Hospital Medical School in London.

Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin im Frühjahr 1975, danach fünf Monate als Medizinalassistent an der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Steglitz und acht Monate an der Kinderklinik des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

Zur Zeit als Assistenzarzt an der Augen-Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln tätig.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und der Führung bis zum Abschluß derselben, danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. Gerd Kunkel.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Reimar Rudolph bedanken für die unermüdliche Hilfe bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Frau Schmidt vom Institut für Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin sei für Ihre Mithilfe bei der statistischen Auswertung gedankt.